

PARTIAL TRANSLATION OF JAPANESE UNEXAMINED PATENT

PUBLICATION (KOKAI) NO. 63-305860

Title of the Invention: Artificial Blood Vessel

Publication Date: December 13, 1988

Patent Application No.: 62-140055

Filing Date: June 5, 1987

Applicant: Ube Industries, Ltd.

[EXTRACT]

The reference numerals of the main parts are as follows:

- 1 : layer of polyurethane A
- 2 : layer of polyester fiber B
- 3 : crest of crimp
- 4 : valley of crimp
- 5 : space

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-305860

⑮ Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和63年(1988)12月13日

A 61 F 2/06
A 61 L 27/007603-4C
B-6779-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑭ 発明の名称 人工血管

⑯ 特 願 昭62-140055

⑰ 出 願 昭62(1987)6月5日

⑱ 発 明 者 城 靖 東京都港区赤坂1-12-32 アーク森ビル 宇部興産株式会社内
 ⑲ 出 願 人 宇部興産株式会社 山口県宇部市西本町1丁目12番32号
 ⑳ 代 理 人 弁理士 津 国 肇

明 細 書

1. 発明の名称

人工血管

2. 特許請求の範囲

(1) ポリウレタンおよび／またはポリウレタンウレアからなる層と繊維集合体からなる層が複合されてなる人工血管であって、

(i) 内腔面がポリウレタンおよび／またはポリウレタンウレアからなり、

(ii) 該繊維集合体からなる層が繊維間に細胞が生育しうる間隙を有している、

ことを特徴とする人工血管。

(2) 繊維集合体からなる層が、ポリエステル繊維の織物、編物または不織布である特許請求の範囲第1項記載の人工血管。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、人工血管に関し、更に詳しくは、長期にわたって使用可能な人工血管に関する。

〔従来の技術〕

従来、人工血管としてはポリエチレンテレフタレートを素材とし、これを紡糸して得られるポリエステル的高分子繊維を編織してチューブ状とし、これに蛇腹状のひだをつけてキック現象（屈曲によって折れる現象）を防止したものや、ポリ四フッ化エチレンをチューブ状に成形し、延伸加工してフィブリル化（微細な繊維状構造化）したものが用いられて来た。これらを代用血管として用いると、管壁の構造が有孔化されているために、この隙間に細胞が侵入生育し、生体化するという利点がある。

（発明が解決しようとする問題点）

従来のポリエステル繊維による人工血管も又延伸加工したポリ四フッ化エチレンの人工血管も、生体に移植されると、まず血液と接触する内表面に凝血層が生じ、この上に細胞が増殖して内皮膜を形成して抗血栓性の内膜となる。このように血管の内腔が生体化してはじめて人工血管は生体代用物としての役割を果たすのであるが、最初に生成する凝血層の厚さは1mm～1.5mmにも達

し、また内皮段が形成された後にもこの内皮段の屈厚が経時的にみられる。このため、血管として移植後、通常内口径の狭窄が生じる。

内口径10mm～6mmのものは経時的に次第に内口径が狭まり、3年後の開存率は60～70%である。現状では内口径6mm以下の人工血管では長期開存性がなく、殊に4mm以下のものでは実用に供しうるものは存在しない。

冠状動脈狭窄のために心不全をおこす患者を救うために行われる冠状動脈バイパス手術には自己の伏在静脈を摘出して、これを専ら利用しているが、人によっては適当な伏在静脈が使えない場合がある。

幸い自己の伏在静脈を摘出利用して、冠状動脈バイパス手術に成功しても、これまでの累積成績でみる限り、開存率は5年後で60～70%といわれており、30～40%の人は5年後に、再手術を受けなくてはならない。この場合、最早利用出来る伏在静脈がないので、この患者の救命は難しい。

3

で詳細な研究を行ってきた。その結果、ポリウレタンおよび／またはポリウレタンウレアの人工血管は、本質的に血小板の吸着が少なく、極めて抗血栓性に富み、人工血管として有望な性能を有することが判明した。しかしながら、それにもかかわらず、動物実験の結果では、これらの血管は長期に亘って使用できなかった。本発明者らは、その原因を究明するために鋭意研究を重ねた結果、血管の開塞の要因が主として宿主血管との吻合部にあることを見出した。

吻合部においては、宿主血管は生体の治療反応として激しい細胞分裂を伴って組織が生長するが、ポリウレタンまたはポリウレタンウレアはその構造が緻密すぎて本質的にこれらの生長細胞を受け入れる間隙が乏しいため、宿主血管の断端から異常な肉芽の形成—パンヌス(punpus)と呼ばれる—が生じる。吻合部では、わずかの表面異常が生じて血流に乱れを起すために、わずかのパンヌスが生じて、そこで血流が乱れて血栓を生じ、凝血の原因となる。また、パンヌス自体が結

このような人々を救命するためには内口径が4mmないし3mmの開存性に優れた人工血管が必要であるが、世界の研究者の10余年に亘る懸命の開発努力にもかかわらず、実用に供しうる小口径人工血管の開発成功例はない。

この不成功の原因は、いずれも移植人工血管の閉塞である。

人工血管において長期の開存性を得るためには、本質的に抗血栓性が優れた材料を用いることが必要である。

人工血管に要求される基本性能は多岐に亘るが、現在最も強く要望されているのは、①力学的性質が充分実用に耐え、生体内で劣化しないこと、②生体適合性が良いこと、③抗血栓性が優れ、狭窄、閉塞しないこと、④取扱扱い易いこと、⑤縫合性がよいこと、⑥易治療性を備えていること、⑦使用中に拍動圧による形態変化が生じないこと等があげられる。

本発明者らは、生体内で長期に亘り劣化せず、しかも抗血栓性が優れた人工血管の開発を目指し

4

合相手を求めて生長し、次第に大きい肉塊となって吻合部の血流を止めるまでに生長することにもなる。このように、ポリウレタンおよび／またはポリウレタンウレアの人工血管の吻合部のトラブルは、パンヌスの生長に起因することが多い。このような問題を解決するためには、ポリウレタンまたはポリウレタンウレアの構造を宿主血管の断端より生長する細胞を受け入れて自然治療するような構造に変性するか、または他の生長細胞を受け入れる機能を付与しなければならない。

さらに、ポリウレタンおよび／またはポリウレタンウレアの人工血管の長期開存性を妨げる原因として、拍動圧による血管内口径の増大がある。ポリウレタンおよび／またはポリウレタンウレアの人工血管に、数年間という長期間に亘って毎分60～90という拍動圧を加え続けると、次第に内口径が増大し、ついには動脈瘤様になって、破裂に至る危険をも内蔵しており、このことは移植材としての人工血管には重大な問題となっている。

【問題を解決するための手段】

本発明者は、上述した問題点を解決するためには、ポリウレタン（またはポリウレタンウレア）という種類の材料にすべての要求機能を付与するのではなく、異なる特性を有する2種以上の材料を組合わせることにより、一種類の材料が有していた欠点を補い、かつ、それぞれの材料の有する利点を付加していくことを着想し、本発明の新規な人工血管を開発するに至った。

本発明の人工血管は、(A) ポリウレタンおよび／またはポリウレタンウレアからなる層と (B) 繊維集合体からなる層が複合されてなる人工血管であって、

(i) 内腔面がポリウレタンおよび／またはポリウレタンウレアからなり、

(ii) 繊維集合体からなる層が繊維間に細胞が生着しうる間隙を有している、

ことを特徴とする。

本発明に用いられる(A) ポリウレタンおよび／またはポリウレタンウレアからなる層は、人

工血管としての機能を果たしうる硬底、弾底、生体適合性、伸縮性、コンプライアンス等を有することが必要であり、そのようなポリウレタンまたはポリウレタンウレアとしては、セグメントポリウレタン又はポリウレタンウレア、主鎖中にポリジメチルシロキサンを含むもの、ハード、ソフトセグメントにフッ素を含むものを包含するが、生分解を受けにくいという点で、ポリエーテル型のポリウレタン又はポリウレタンウレアがポリエステル型よりも好ましい。

前記ポリウレタン等のポリエーテルセグメントを構成するポリエーテルとしてはポリテトラメチレンオキシドが最も好ましいが、その他のポリアルキレンオキシド（但しアルキレンの炭素数は2及び／又は3）も好ましい。かかるポリアルキレンオキシドの具体例としては、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、エチレンオキシド-プロピレンオキシド共重合体又はブロック共重合体が挙げられる。また同一主鎖中にポリテトラメチレンオキシドセグメントとポリアルキレ

7

ンオキシド（但しアルキレンの炭素数は2及び／又は3）とを含む親水性と力学的特性とを兼ねそなえたポリウレタンを用いてもよい。このポリウレタンは抗血栓性、生体適合性が群を抜いて優れていることから本発明の人工血管の構成材料としてはより好ましいものである。

これらのソフトセグメントを形成するポリエーテルの分子量は通常400～3,000の範囲であり、好ましくは450～2,500、更に好ましくは500～2,500の範囲であり、中でも最も優れたポリエーテルセグメントは分子量800～2,500、特に分子量1,300～2,000のポリテトラメチレンオキシド鎖である。このポリエーテルソフトセグメントの分子量が3,000を超えると、ポリウレタン人工血管の機械的性質が劣悪となり、400未満では人工血管として成形しても固すぎて使用できない。

(A) の層の厚さは通常、0.1～6.0mm、好ましくは0.5～4.0mmであり、内腔の口径は通常2～30mmである。

8

次に、(B) 繊維集合体からなる層について述べる。

該繊維集合体を構成する物質としては、従来より人工血管として用いられてきた、ポリエチレンテレフタレート等のポリエステル、ポリテトラフルオロエチレン、コラーゲン等が挙げられ、特に好ましくは、従来より単独で人工血管の材料として用いられているポリエステルである。

上記物質を紡糸して得られる繊維集合体は、単繊維度（繊維の太さ）が通常、0.01～10デニールであり、好ましくは0.1～8デニール、さらに好ましくは0.2～6デニールである。単繊維度が0.01より小さいと細すぎて投入した細胞の生長が妨げられ、10デニールより大きいとチューブを形成したときに剛性が高く曲げにくい等の点で好ましくない。

このような繊維集合体はチューブ状の形態を有する層を形成するのであるが、該繊維集合体からなる層には繊維間に生長細胞を受け入れることのできる間隙を有することが必要である。その間隙

は通常透水性($\text{cm}^3/\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ hr} \cdot \text{cmHg} \cdot \text{cm}^2$)によって表され、10~5,000、好ましくは30~4,000である。この範囲より下では構造が緻密すぎ、上では空間部分が多すぎて、細胞が生育することができず好ましくない。また、この間隙を他の物質で埋め込んでしまったもの、例えば繊維集合体をポリウレタンの溶液中へ投じた後、乾燥させたようなものの場合には、細胞が生育することができないので好ましくない。そのような間隙を有する繊維集合体からなる層としては、ポリエステル繊維の織物、編物または不織布が好ましい。また、自由に曲げることができるように蛇腹加工を施して、クリンプ(ひだ)をつけても良い。しかし、編物の場合、ややゆるいメリヤス編にする等編方を考慮することによって、特に蛇腹加工を施さなくてもチューブに伸縮性を付与することができる。

このような繊維集合体からなる層の厚さは、繊維の単繊維径と集合体の形態により決められるが、通常、10~700 μm である。また(B)の

11

ル状のものが知られているが、それらの糸の間隔は少なくとも1mm以上あり、この状態では前述した細胞が生長しうだけの繊維間の間隔が得られないのである。

本発明の人工血管の構造としては、さらに第2図に示したような形態のものも含まれる。

すなわち、(A)の外側に(B)が全面に亘って均一に存在していなくても良く、繊維集合体からなる層が連続してはいるが、不均一に分散しているような形態のものや、また断続的に(B)が(A)の外側に存在しているようなものも本発明に含まれる。その際、人工血管の吻合切断面は、(A)の外側の少なくとも1ヶ所に(B)が存在していることが望ましい。

(A)と(B)は接していることが好ましいが、必ずしも直接に接していなくても良く、(A)と(B)の間に空間が存在したり、また、補強材等が存在しても良い。(A)と(B)が接している場合、接合されているが、接合部位が、(A)と(B)の接触部分全域に亘って

チューブの内口径は、(A)のチューブの外口径より若干大きければよい。

本発明の人工血管は、血液と直接に接触する内腔面に、抗血栓性が優れた(A)が配置され、(A)から外壁側に、生長細胞との適合性が優れ、治療効果が高い(B)が少なくとも部分的に配置されたものである。第1図に、本発明の人工血管のうち、二層構造を有するものを示したが、これは本発明の1例にすぎず、さらにこの外側に(A)が配置された三層構造、そのさらに外側に(B)が配置された四層構造を形成していてもよく、さらには、最内層が(A)であるならば、(A)と(B)が交互に配置された多層構造を有したものも可能である。好ましくは、二層構造のものである。

人工血管の外壁を異なる材料を用いて覆い、補強したものは公知であるが、それらは補強材としての機能のみを有しており、細胞が生長するための機能を有するものは知られていない。そのような公知の補強材においては、網状のもの、スパイラ

12

るより、(A)と(B)が部分的に、複數個所の接合点を有して接合されているのが、人工血管が曲がりやすく、好ましい。

(A)と(B)の間に補強材等が存在する場合には、例えばポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート等のテグスをスパイラル状、網状、線状等の形態としたものが用いられる。

本発明の人工血管は例えば次のようにして製造することができる。

まず、(A)はポリテトラメチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等のグリコールを4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート、トリレンジイソシアネート、4,4'-ジシクロヘキシルメタンジイソシアネート、ヘキサメチレンジイソシアネートなど公知のポリウレタン合成に用いるジイソシアネートと反応させて末端イソシアネートのプレポリマーをつくり、これをエチレンジアミン、プロピレンジアミン、テトラメチレンジアミンなどのジアミンや、エチレングリコール、プロピレング

リコール、ブタンジオールのようなジオールで鎖延長する常法を用いて合成したポリウレタンを、圧式法によりチューブ状に成形して得られる。

次いで(B)は、所定の単繊維度の繊維集合体を所定の間隙を有する層となるよう編む、織るまたは接着等の手段によりチューブ状に成形して得られる。

かくして得られた(A)に(B)を全体に亘つてもしくは部分的に被せ、場合によっては接着する。接着剤を用いる場合には、例えばポリウレタンやポリウレタンウレア等が使用される。また、三層以上の多層構造を有する人工血管の場合にも、同様にして(A)と(B)を交互に重ねることにより製造することができる。

【作用】

本発明の人工血管は、血液と接する部分に抗血栓性に優れたポリウレタン(ウレア)が配置され、また宿主血管よりの細胞が浸入し、生長しうる間隙を有した繊維集合体が複合されているの

で、宿主血管との吻合部のトラブルもない。さらに、繊維集合体が補強材の役割も有しているために、ポリウレタン(ウレア)のみによる人工血管で危惧される、長期移植中に生じるおそれのある動脈瘤様の形態変化や、それに伴う破裂現象を完全に防止できることも大きな特徴であり、小口径であっても長期に亘って使用することができる。

【実施例】

実施例 1

分子量1350の両末端が水酸基のポリテトラメチレングリコールを4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネートと反応させて両末端がイソシアネート基のプレポリマーを得た。次いで、該プレポリマーにブタンジオールを反応させてポリウレタンを得た。得られたポリウレタンを35重量%のジメチルアセトアミド溶液とし、円形オリフィスから、上記オリフィスと同心となるように精密に設定されたステンレスの棒を一定速度で押し出し、この押し出されるステンレス棒とオリフィスとの均一な間隙からこの棒の全周表面に前

15

記ポリウレタン溶液が流延するように前記溶液を均一に押し出してこの棒を30℃の水中に導き、凝固させた。3時間後、この棒をとり出し、更に流水中に一夜つけて充分に脱溶剤した。このようにして凝固したポリウレタンチューブをステンレス棒から剥離して風乾した。かくして、内径が3mmおよび4mmで厚さがそれぞれ0.8mmおよび1.1mmのポリウレタンチューブ(A)を得た。

次に、単繊維度2.0デニールのポリエチレンテレフタレート繊維よりなる平織(透水性150 ml/min・120 mmHg・cm²)チューブに蛇腹加工を施し、内径4.6mmおよび6.2mmで厚さがそれぞれ0.3mmのポリエステル繊維のチューブ(B)を得た。

上述のようにして得られた内径3mmのポリウレタンチューブ(A)に上記の内径4.6mmのポリエステル繊維のチューブ(B)を(A)の外壁に接するように被せた。内径4mmの(A)にも同様

16

にポリエステル繊維のチューブ(B)のクリンプの谷の部分にポリウレタンチューブ(A)の外壁にポリウレタンのジメチルアセトアミド溶液を用いて接着し、第1図(a)に示したような二層構造を有する人工血管を得た。この人工血管は、ポリエステル繊維のチューブ(B)の谷の位置の断面は第1図(b)のようになり、クリンプの山の位置の断面は(c)のようになる。

実施例 2

実施例1のポリテトラメチレングリコールの代わりに、分子量1800のポリヘキサメチレングリコールを用い、ブタンジオールの代わりにエチレンジアミンを用いたことを除いては、実施例1と同様にしてプレポリマーを合成し、鎖延長して、ポリウレタンウレアを得た。これを実施例1と同様にして成形し、内径が3mmおよび4mmで厚さがそれぞれ0.7mmのポリウレタンウレアチューブ(A)を得た。

次に、単繊維度1.5デニールのポリエチレンテレフタレート繊維を用いてメリヤス編(透水性

17

18

3 0 0 0 mm² /min・1 2 0 mmHg・cm²) で内径 4 . 5 mm および 5 . 4 mm で厚さがそれぞれ 0 . 4 mm のポリエステル繊維のチューブ (B) を製造した。

上述のようにして得られたポリウレタンウレブチューブ (A) に、上記ポリエステル繊維のチューブ (B) を (A) の外壁に接するように被せ、(A) の内径 3 mm および 4 mm にそれぞれ (B) の内径 4 . 5 mm および 5 . 4 mm を被せた。

接着剤は使用しなかった。かくして二層構造を有する人工血管を得た。

実施例 3

実施例 1 と同様にして製造したポリウレタンチューブ (A) の外壁を、スパイラル状のポリプロピレンテグスで補強した。このものに、実施例 1 と同様にして製造した蛇腹加工を施したポリエステル繊維のチューブ (B) を被せた。接着剤は使用せず、ポリエステル繊維のチューブ (B) 内壁は、ポリウレタンチューブ (A) 外壁に接着さ

れていない。かくして、(A) と (B) の間に補強材を介した二層構造を有する内径 3 mm および 4 mm の人工血管を得た。

試験例 1

実施例 1、2 および 3 で製造した本発明の人工血管を、それぞれ 5 cm の長さに切断し、雑種成犬の腹腔動脈に端々結合で吻合したが、その際に、(A) および (B) の両者を一緒に吻合した。

移植後 3 ヶ月および 5 ヶ月におけるパンマスの発生状態、およびそれに関連する血管の開存性を調べ、その結果を第 1 表に示した。

なお、比較例として、実施例 1 で製造したポリウレタンチューブのみを使用して同様に試験し、その結果も第 1 表に併記した。

19

20

第 1 表

	人工血管 の内口径 (mm)	パンマスの 発生状態		開存性
		3 ヶ月後	5 ヶ月後	
実施例 1	3	なし	なし	開
	4	なし	なし	開
実施例 2	3	なし	なし	開
	4	なし	なし	開
実施例 3	3	なし	なし	開
	4	なし	なし	開
比較例	3	若干発生	生長	一部塞
	4	発生	生長	一部塞

〔発明の効果〕

本発明によれば、抗血栓性に優れているだけでなく、生体適合性をも付与された、長期に亘って開存しうる人工血管を提供することができる。

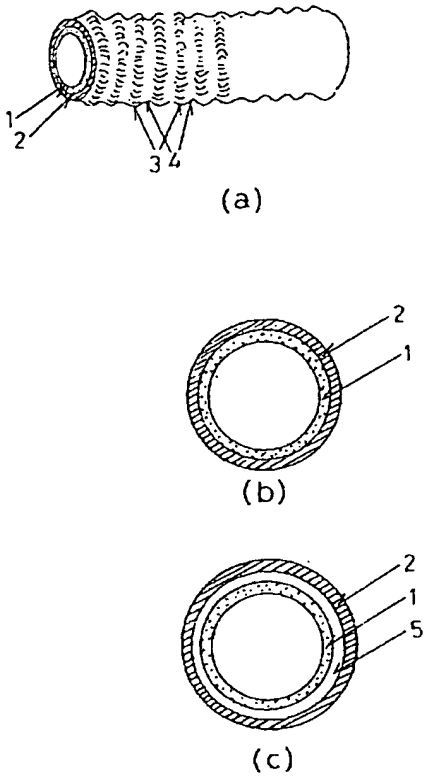
4. 図面の簡単な説明

第 1 図は本発明の人工血管の 1 例であり、二層構造でポリエステル繊維集合体よりなるチューブにクリンプをつけたものである。(a) は全体

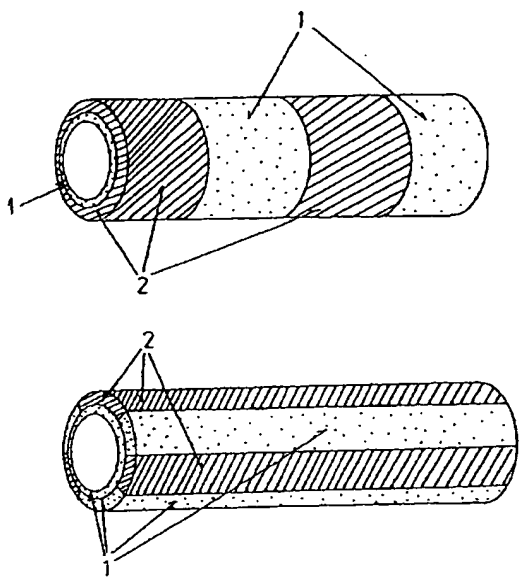
図、(b) はクリンプの谷で切断した断面図、(c) はクリンプの山で切断した断面図である。

- 1 … ポリウレタンおよび／またはポリウレタンウレアからなる層 (A)
- 2 … ポリエステル繊維集合体からなる層 (B)
- 3 … クリンプの山
- 4 … クリンプの谷
- 5 … 空間

第 2 図は本発明の人工血管のいくつかの形態を例示したものである。



第 1 图



第 2 图